

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
6. November 2003 (06.11.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/090786 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 47/00**,  
47/26, 47/38, 47/46, B01D 9/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04174

(22) Internationales Anmeldedatum:  
22. April 2003 (22.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 18 110.1 23. April 2002 (23.04.2002) DE

(71) Anmelder: JENAPHARM GMBH & CO. KG [DE/DE];  
Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder: GRAWE, Detlef; Am Kötschauer Weg 10, 99510 Kleinromstedt (DE). GERECKE, Hagen; Arvid-Harnack-Strasse 26, 07743 Jena (DE). HÖSEL, Peter; Scheidler Strasse 11, 07745 Jena (DE). EICHARDT, Annette; Am Steingraben 45, 07616 Bürgel (DE). GLIESING, Sabine; Riedstrasse 2, 07743 Jena (DE). MÜLLER, Uwe; Im Bürgergarten 17, 07747 Jena (DE).

(74) Anwälte: STÖRLE, Christian usw.; Geyer, Fehners & Partners, Perhamerstrasse 31, 80687 München (DE).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING CRYSTALS FROM PHARMACEUTICAL ADJUVANTS, CRYSTALS OBTAINED THEREFROM AND THE PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUM HERSTELLEN VON KRISTALLEN VON ARZNEIMITTELHILFSSTOFFEN, DANACH ERHÄLTICHE KRISTALLE UND DEREN PHARMAZEUTISCHE VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing crystals from pharmaceutical adjuvants, the average particle size thereof lying within a given range and the maximum particle size thereof not exceeding a given value. An oversaturated solution of pharmaceutical adjuvants is subjected to wet milling by means of a wet milling device during crystallisation; as a result a primary grain suspension is obtained. The invention also relates to crystals obtained according to said method and to pharmaceutical formulations containing said crystals.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben wird ein Verfahren zum Herstellen von Kristallen von Arzneimittelhilfsstoffen, deren durchschnittliche Partikelgröße in einem vorgegebenen Bereich liegen und deren maximale Partikelgröße einen vorgegebenen Wert nicht überschreiten, wobei eine übersättigte Lösung des Arzneimittelhilfsstoffs während der Kristallisation einem Naßmahlen mittels einer Vorrichtung zum Naßmahlen unterzogen wird, wodurch eine Primärkornsuspension erhalten wird. Ferner werden nach diesem Verfahren erhältliche Kristalle sowie diese enthaltende pharmazeutische Formulierungen beschrieben.

WO 03/090786 A1

5

10

---

VERFAHREN ZUM HERSTELLEN VON KRISTALLEN VON ARZNEIMITTELHILFSSTOFFEN, DANACH  
ERHÄLTICHE KRISTALLE UND DEREN PHARMAZEUTISCHE VERWENDUNG

---

15

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zum Herstellen von Kristallen von Arzneimittelhilfsstoffen, deren durchschnittliche Partikelgröße in einem vorgegebenen Bereich  
20 liegen und deren maximale Partikelgröße einen vorgegebenen Wert nicht überschreiten, nach diesem Verfahren erhältliche Kristalle und deren Verwendung in pharmazeutischen Formulierungen, insbesondere low dose Formulierungen.

Manche Hilfsstoffe werden je nach pharmazeutischer Applikation als mikrofine Pulver mit  
25 bestimmter Korngrößenverteilung benötigt. Nach einem konventionellen Kristallisationsprozess entsteht in der Regel ein grobkörniges Kristallisat mit breiter Kornverteilung. Nach der Isolierung und Trocknung derartiger Kristallisate wird in einem speziellen Sieb- oder Mahlprozess die Endkörnung, geeignet für die jeweilige pharmazeutische Applikation hergestellt.

30 Beispielsweise kann zur Herstellung von Laktose ein Mikronisierschritt in einer Strahlmühle erfolgen. Dabei werden durchschnittliche Korngrößen von 5 - 10 µm erreicht. Es erfolgt jedoch eine enorme Vergrößerung, aber auch eine thermodynamische Aktivierung der Oberfläche durch partielle Amorphisierung bzw. durch erhebliche Störungen in der Gitterstruktur. Mit dieser  
35 Verfahrensweise sind eine Reihe von Nachteilen verbunden, die in der Literatur (*Thibert and Tawashhi: 'Micronization of pharmaceutical Solids', MML-Series, Volume 1, Ch11, 328-347*) bereits beschrieben sind: Durch partielle Amorphisierung kann der Hilfsstoff destabilisiert werden und es können unerwünschte Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen auftreten. Durch Rekristallisation des amorphen Anteiles kann es zu Veränderungen der Partikeleigenschaften während der Lagerung oder im Arzneimittel kommen. Während des Mahlvorganges kann es zu  
40 Agglomeratbildungen, Verkrustungen oder zu unerwünschten Modifikationsänderungen

kommen. Durch Mikronisierung läßt sich die Korngröße nur in sehr engen Grenzen gezielt beeinflussen. Eine Absenkung des Mahldruckes führt zwar zu einer geringfügigen Erhöhung der durchschnittlichen Partikelgröße, aber auch zu einem unerwünschten Anstieg ihrer Streubreite. Für die Funktion der Mühle ist jedoch ein gewisser Mindestdruck unbedingt erforderlich.

5

Die Sprühtrocknung (Wendel at al.: *An Overview of Spray-Drying Applications, Pharmaceutical Technology*, Oct 1997, 124-156) ist ebenfalls geeignet, mikrofeine Partikel zu erhalten, aber auch hier besteht die Gefahr der Erzeugung instabiler amorpher oder teilkristalliner Strukturen.

- 10 Aus der Literatur ist bekannt, dass feine Körnungen durch Fällungen aus stark übersättigten Lösungen oder mit hoher Rührerdrehzahl erzeugt werden können (B.Yu. Shekunov at al.: *'Crystallization process in pharmaceutical technology and drug delivery design, Journal of Crystal Growth* 211 (2000) 122-136; Halasz-Peterfi at al.: *Formation of Micropartikles of pharmaceuticals by homogeneous nucleation, Industrial Crystallization*, 1999, 1-11).

15

In US-A-3,226,389 wird eine entsprechende Methode zur Erzeugung von Mikrokristallen durch rasche Kühlung und intensive Durchmischung beschrieben. Diese Kristallisate weisen jedoch oftmals eine große Streubreite auf und enthalten grobkörnige Agglomerate. Auch ist durch das komplexe Wechselspiel von Übersättigung, primärer und sekundärer Keimbildung und  
20 Kristallwachstum bzw. Agglomeratbildung die gezielte Erzeugung einer bestimmten Partikelgrößenverteilung schwer möglich.

25

In EP 0 522 700 wird die zum Stand des Wissens der Kristallisationstechnik gehörende Möglichkeit beschrieben auf vorhandene Startkristalle durch weitere definierte Abkühlung und Erwärmung eines Teilstromes, der in den Kristallisationsprozess rückgeführt wird, ein Kristallwachstum zu erreichen. Hierbei wird jedoch in erster Linie eine Kornvergrößerung auf Korngrößen weit oberhalb 100 µm erzielt, um Filtrations- und Waschprozesse zur Erzielung höherer Reinheiten zu verbessern.

30

Eine Kritik aller aufgeführten Verfahren zur Erzeugung von Mikrokristallen in Suspensionen besteht in der Isolierung und Trocknung. Es ist sehr problematisch derartige feinkörnige, feuchte Kristallisate zu trocknen, ohne die Korngrößenverteilung zu beeinträchtigen.

35

Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zum Herstellen von Kristallen von Arzneimittelhilfsstoffen bereitzustellen, das nicht die aus dem Stand der Technik bekannten Nachteile aufweist und mit dem insbesondere Kristalle erhältlich sind, die die Anforderungen an low dose Formulierungen erfüllen.

Erfindungsgemäß wird dies erreicht durch ein Verfahren zum Herstellen von Kristallen von Arzneimittelhilfsstoffen, deren durchschnittliche Partikelgröße in einem vorgegebenen Bereich liegen und deren maximale Partikelgröße einen vorgegebenen Wert nicht überschreiten, wobei eine übersättigte Lösung des Arzneimittelhilfsstoffs während der Kristallisation einem Naßmahlen mittels einer Vorrichtung zum Naßmahlen unterzogen wird, wodurch eine Primärkornsuspension erhalten wird.

Als Arzneimittelhilfsstoff im Sinne der vorliegenden Erfindung werden die in Arzneimitteln zusätzlich zu den Wirkstoffen enthaltenen Hilfsstoffe verstanden, die erforderlich sind, damit der Wirkstoff die gewünschte Wirkung am Zielort im Organismus entfalten kann. Beispiele für derartige Hilfsstoffe, die bei der Herstellung der Arzneiformen eingesetzt werden, sind Tablettensprengmittel, Salbengrundlagen, Ionenaustauscher, Polymere für Depotpräparate und Aromatisierungsmittel. Vertreter der Arzneimittelhilfsstoffe sind insbesondere Lactose und Cellulose.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es in überraschender Weise möglich, Kristalle zu erhalten, die ausreichend stabil sind und hinsichtlich der Parameter ihrer Partikelgrößenverteilung den pharmazeutischen Anforderungen bezüglich Homogenität der Wirkstoffverteilung (CUT) und Dissolutionskinetik für low dose Formulierungen eingestellt und somit gerecht werden können. Des weiteren kann eine für das Arzneimittel geeignete Korngrößenverteilung mit hoher Zielgenauigkeit und Reproduzierbarkeit hergestellt werden. Ferner kann das erfindungsgemäße Verfahren in einfacher, schneller und kostengünstiger Weise durchgeführt werden. Des weiteren können die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Kristalle ohne Beeinträchtigung ihrer Korngrößenverteilung aus der Suspension isoliert und getrocknet werden.

Die Erfindung wird nachstehend unter Bezugnahme auf die Figuren näher erläutert, wobei

Fig. 1 und 2 die Entwicklung der Korngröße beim erfindungsgemäßen Kristallisationsverfahren zeigen.

Vorzugsweise beträgt die durchschnittliche Partikelgröße 1 µm bis 25 µm, insbesondere 7 µm bis 15 µm, ganz besonders 5 µm bis 10 µm. Die maximale Partikelgröße überschreitet vorzugsweise nicht 100 µm, insbesondere 80 µm. Der Ausdruck „maximale Partikelgröße“ bedeutet dabei, daß kein Teilchen größer als der angegebene Wert ist. Innerhalb dieser Grenzen der durchschnittlichen Partikelgröße und der maximalen Partikelgröße ist es in günstiger Weise möglich, die Partikelgrößenverteilung so zu wählen, daß sie den pharmazeutischen Anforderungen bezüglich CUT und Dissolutionskinetik für low dose Formulierungen entspricht.

Im erfindungsgemäßen Verfahren wird eine übersättigte Lösung eines Arzneimittelhilfsstoffs eingesetzt. Die Lösung enthält als Gelöstes den Arzneimittelhilfsstoff, der in einem Lösungsmittel dafür gelöst ist. Als Lösungsmittel werden auch Gemische verschiedener Lösungsmittel verstanden. Eine im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzte übersättigte Lösung, die beispielsweise durch Unterkühlung hergestellt werden kann, enthält mehr gelösten Stoff als sie in ihrem thermischen Gleichgewicht aufweisen dürfte. Es können im erfindungsgemäßen Verfahren übersättigte Lösungen eingesetzt werden, in denen Keime spontan gebildet werden. Die Herstellung übersättigter Lösungen, die Arzneimittelhilfsstoffe enthalten, ist dem Fachmann bekannt.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens enthält die übersättigte Lösung 1 Gew.-% bis 60 Gew.-%, insbesondere 5 Gew.-% bis 35 Gew.-%, des Arzneimittelhilfsstoffs, bezogen auf die übersättigte Lösung. Mit diesen übersättigten Lösungen können die vorstehend beschriebenen Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens in besonders günstiger Weise erreicht werden.

Günstigerweise wird die Kristallisation in einem Gefäß durchgeführt, das einen Rührer aufweist. Beispiel dafür sind die für technische Anwendungen an sich bekannten Kristallisatoren.

Im erfindungsgemäßen Verfahren erfolgt während der Kristallisation ein Naßmahlen mittels einer Vorrichtung zum Naßmahlen. Die Kristallisation aus der übersättigten Lösung kann einsetzen; nachdem mit dem Naßmahlen begonnen wurde. Geeignete Vorrichtungen für den Schritt des Naßmahls sind Dispergierwerkzeuge und Homogenisatoren, wie Rotor-Stator-Werkzeuge, Rührwerksmühlen, Walzenstühle und Kolloidmühlen.

Die erfindungsgemäße Herstellung der Kristalle erfolgt, wie bereits vorstehend beschrieben, durch Kristallisation aus einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, das mit dem Arzneimittelhilfsstoff übersättigt ist, in dem in der Startphase der Kristallisation, entweder kurz nachdem die Kristallisation begonnen hat oder bevor sie begonnen hat, zusätzlich zum konventionellen Rührwerk ein Naßmahlen mittels einer Vorrichtung zum Naßmahlen, insbesondere eines Rotor-Stator-Werkzeugs oder einer Kolloidmühle, durchgeführt wird. Diese Vorrichtung zum Naßmahlen kann direkt als zusätzliches Rührwerk im Kristallisationsgefäß oder in einer Umlaufschleife des Kristallisators eingesetzt werden, wobei die Vorrichtung gleichzeitig als Förderaggregat fungiert. Wird ein Rotor-Stator-Werkzeug verwendet, so kann die Rotorumfangsgeschwindigkeit 10 m/s bis 50 m/s, vorzugsweise 20 m/s bis 40 m/s betragen. Durch den durch das Naßmahlen, insbesondere den Rotor-Stator, bewirkten zusätzlichen Energieeintrag wird eine sehr hohe sekundäre Keimbildungsrate erzeugt und dadurch das Kristallwachstum stark eingeschränkt. Zusätzlich werden sich evtl. bildende Agglomerate im

engen Scherspalt zerschlagen. Somit wird ein feines Primärkorn erzeugt, dessen durchschnittliche Partikelgröße je nach eingestellter Übersättigung und Rotorumfangsgeschwindigkeit zwischen 1 µm und 5 µm beträgt und dessen maximale Partikelgröße 25 µm bis 80 µm nicht übersteigt. Diese Partikelparameter können für low dose  
5 Formulierungen bereits ausreichend sein.

Um entsprechend den pharmazeutischen Anforderungen auch gröbere Körnungen mit definierter Partikelgrößenverteilung mit entsprechender Zielgenauigkeit und hoher Reproduzierbarkeit herstellen zu können, wird die Primärkornsuspension vorzugsweise einem  
10 oszillatorischen Temperaturprofil unterworfen. Hierzu wird die erzeugte feine Primärkornsuspension auf eine Temperatur  $T_{\max}$  unterhalb der Löslichkeitsgrenze der Primärkörner in der Suspension erwärmt und nachfolgend langsam auf eine Temperatur  $T_{\min}$ , die oberhalb des Gefrierpunkts der Suspension liegt, abgekühlt. Beim Aufwärmvorgang wird die Feinkornfraktion der Primärkornsuspension aufgelöst und bei einem anschließenden  
15 Kühlvorgang auf die vorhandene Grobkornfraktion aufkristallisiert. Hierdurch ergibt sich eine definierte Verschiebung der Partikelgrößenverteilung zum gröberen Bereich. Vorzugsweise wird  $T_{\max}$  so gewählt, daß 10 Gew.-% bis 95 Gew.-%, insbesondere 20 Gew.-% bis 50 Gew.-%, ganz besonders etwa 30 Gew.-%, der Primärkörner im Lösungsmittel aufgelöst werden. Der Anteil der aufzulösenden Menge der Primärkörner wird in Abhängigkeit von der vorgegebenen  
20 Körnung gewählt, die wiederum durch die Art der low dose Formulierung bestimmt ist. Wird ein hoher Anteil der Primärkörner aufgelöst, wird eine grobere Körnung erhalten.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird  $T_{\min}$  so gewählt, daß die aufgelösten Primärkörner im wesentlichen wieder kristallisieren.  
25 Günstigerweise sollten, um die Verluste des Arzneimittelhilfsstoffs gering zu halten, nahezu alle der aufgelösten Primärkörner an den noch verbleibenden Primärkörnern kristallisieren.

Vorzugsweise erfolgt das Abkühlen von  $T_{\max}$  auf  $T_{\min}$  während 0,5 Stunden bis 10 Stunden, insbesondere während 1 Minute bis 2 Stunden.

30 Die Abkühlflanke des Temperaturprofils sollte dabei so gesteuert werden, daß die erneute Keimbildung möglichst gering gehalten wird. Die Schrittweite dieser Vergrößerung ist abhängig von dem im Heizzyklus aufgelösten Mengenanteil des Kristallises, welcher wiederum von Lage der beiden Temperaturen  $T_{\max}$  und  $T_{\min}$  in bezug auf die Löslichkeitsgrenze und von der  
35 Feststoffkonzentration der Suspension bestimmt ist. Dieser Heiz-Kühlzyklus kann so oft wiederholt werden, vorzugsweise 1 bis 20 mal, bis die gewünschte Partikelgrößenverteilung erreicht wird. Steuerparameter sind dabei  $T_{\max}$ ,  $T_{\min}$  und die Anzahl der Zyklen. Je geringer die gewünschte Vergrößerung, um so geringer sollte  $T_{\max}$  gewählt werden. Somit kann man sich in kleinen Schritten der gewünschten Endkörnung annähern. Der Verlauf des aufgelösten Anteils

des Kristallisates in den Heizperioden wird dabei so dimensioniert, daß der maximale Partikeldurchmesser nur noch in sehr geringem Maße zunimmt und die Vergrößerung im Bereich der feineren Partikeln stattfindet.

- 5 Nach der Durchführung des oszillatorischen Temperaturprofils kann die erhaltene Kristallsuspension filtriert und mit einem Lösungsmittel gewaschen werden, in dem der Arzneimittelhilfsstoff nur in geringen Mengen von beispielsweise weniger als 1 Gew.-% löslich ist. Beispiele solcher Lösungsmittel sind Methyl-tert.-butylether, Hexan, Heptan, Wasser oder Gemische von zwei oder mehreren dieser. Dadurch wird beim anschließenden
- 10 Trocknungsprozeß, der vorteilhafterweise direkt in der Filtrationseinheit durch ein Trocknungsgas oder im Vakuum erfolgt, eine Brückenbildung und Agglomeration der Partikel vermieden.

- Die Trocknung kann durch Konvektions- oder Vakuumtrocknung in ruhender oder bewegter
- 15 Schüttung erfolgen.

- Wenn eine konventionelle Filtration und Trocknung schwer möglich ist und zu einer Beeinträchtigung der bei der Kristallisation erzeugten Partikelgrößenverteilung führt, wie beispielsweise im Falle sehr feiner Körnungen, kann alternativ der filtrierte und gewaschene
- 20 Filterkuchen mit einer Suspendierflüssigkeit mit sehr geringer Löslichkeit für den Arzneimittelhilfsstoff, beispielsweise weniger als 1 Gew.-%, aufgeschlämmt werden. Die erhaltene Suspension kann über Sprühtrocknung in die getrocknete feste Form des Arzneimittelhilfsstoffs überführt werden.

- 25 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin Kristalle der Arzneimittelhilfsstoffe, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlich sind. Zur Durchführung des Verfahrens wird auf die vorstehenden Ausführungen, in denen das erfindungsgemäße Verfahren im Detail beschrieben wurde, verwiesen.

- 30 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner pharmazeutische Formulierungen, die die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen Kristalle der Arzneimittelhilfsstoffe aufweisen.

- Ein wesentliches Ergebnis der Erfindung besteht darin, daß Mikrokristalle der Arzneimittelhilfsstoffe erhältlich sind, die deutlich stabiler sind als bisher bekannte Mikronisate,
- 35 da sie zum einen eine geringere spezifische Oberfläche und zum anderen eine durch den erfindungsgemäßen Kristallisationsprozeß ungestörte und hochkristalline Oberfläche aufweisen.

Ein weiteres Ergebnis ist, daß die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen Kristalle der Arzneimittelhilfsstoffe bezüglich ihrer Korngrößenverteilung und

Löslichkeitseigenschaften den pharmazeutischen Anforderungen der Arzneifertigware bezüglich CUT und Dissolution entsprechen.

- Ein weiteres wichtiges Resultat ist, daß mit dem erfindungsgemäßen Verfahren zielgenau und mit hoher Reproduzierbarkeit die pharmazeutisch erforderliche Korngrößenverteilung der Arzneimittelhilfsstoffe erzeugt werden kann. In Fig. 1 und 2 ist die Entwicklung der Korngröße im Kristallisationsverfahren dargestellt. Dabei ist von Vorteil, daß sich die Streuung der Partikelgrößenverteilung deutlich vermindert und trotz Vervielfachung der durchschnittlichen Korngröße die maximale Korngröße deutlich weniger zunimmt. Dies unterstützt die Erzielung guter CUT-Werte auch in low dose Formulierungen.

Weiter wurde erreicht, daß die in Suspension erzeugte Korngrößenverteilung auch im getrockneten Festkörper erhalten bleibt.

- Tab.1: Lactose-Monohydrat: Korngrößenverteilung vor und nach Trocknung

	X10	X50	X100
Suspension *)	2,11	5.9	43
nach Sprühtrocknung **)	2,25	6.0	43

\*) 7 Gew.-% Lactose Monohydrat in EtOH/Wasser, 75/25 (w/w)

\*\*) trockenes Pulver

- Die Korngrößenverteilung in Tabelle 1 wurde mit Sympatec HELOS (H0445), Trockendispergiersystem (RODOS), Druck 2 bar, bestimmt.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne sie aber darauf zu beschränken.

25

#### Beispiel 1

- In einem Sulfierkolben mit Blattrührer und thermostatisiertem Heiz/Kühlbad werden 30 g Lactose Monohydrat in 100 g Wasser bei 62°C klar gelöst. Es wird ein Rotor-Stator Dispergierwerkzeug (Ultra Turrax, T25 basic, mit S25N-25F) eingebracht und mit einer Drehzahl von 12000-22000 U/min betrieben. Dann werden 300 g Ethanol zugegeben. Nach 1-2 min setzt bei 25-35°C die Kristallisation ein. Der Ultra Turrax wird noch weitere 10 min betrieben und dann abgestellt.
- Die erhaltene Start suspension wird auf 50°C aufgeheizt und anschließend innerhalb von 1h auf 20°C gekühlt und die Suspension beprobt. Dieser Prozess wird noch zweimal wiederholt.



Partikelgrößenverlauf:

	x50 $\mu\text{m}$	x100 $\mu\text{m}$
Startsuspension	3	30
1. Zyklus	5	43
2. Zyklus	5,5	43
3. Zyklus	6	43

Beispiel 2

5

Anschließend wird die nach Beispiel 1 erhaltene Suspension über eine Fritte filtriert und mit 100 ml Ethanol gewaschen. Der Filterkuchen wird mit 300 g Ethanol aufgeschlämmt. Die Suspension wird unter folgenden Bedingungen in einem Laborsprühtrockner mit Zweistoffdüse (2 mm) (QVF/Yamato) sprühgetrocknet

- 10 Trocknungsgas\_Eintrittstemperatur: 170°C  
 Trocknungsgas\_Austrittstemperatur: 60°C  
 Durchsatz Trocknungsgas : 0.23 m<sup>3</sup>/min  
 Sprühdüse (d= 2 mm) : 2.5 bar  
 Feed : 8-10 ml/min

15

Im Abscheidefilter des Sprühtrockners wurden Mikrokristalle mit folgender Korngrößenverteilung erhalten

	Partikelgröße( $\mu\text{m}$ )
X10	2.5
X50	5.9
X100	43

- 20 Wassergehalt: 4.5%

5

10

### Patentansprüche

- 15 1. Verfahren zum Herstellen von Kristallen von Arzneimittelhilfsstoffen, deren durchschnittliche Partikelgröße in einem vorgegebenen Bereich liegen und deren maximale Partikelgrößen einen vorgegebenen Wert nicht überschreiten, wobei eine übersättigte Lösung des Arzneimittelhilfsstoffs während der Kristallisation einem Naßmahlen mittels einer Vorrichtung zum Naßmahlen unterzogen wird, wodurch eine Primärkornsuspension erhalten wird.
- 20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die durchschnittliche Partikelgröße 1  $\mu\text{m}$  bis 25  $\mu\text{m}$  beträgt.
3. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die maximale Partikelgröße
- 25 100  $\mu\text{m}$  nicht überschreitet.
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die übersättigte Lösung 1 Gew.-% bis 60 Gew.-% des Arzneimittelhilfsstoffs, bezogen auf die übersättigte Lösung, in einem Lösungsmittel enthält.
- 30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die übersättigte Lösung hergestellt wird durch Auflösen des Arzneimittelhilfsstoffs in einem Lösungsmittel bei einer Temperatur unterhalb des Siedepunkts des Lösungsmittels und nachfolgendem Abkühlen auf eine Temperatur oberhalb des Gefrierpunkts der Lösung.
- 35 6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Kristallisation in einem einen Rührer aufweisenden Gefäß durchgeführt wird.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Vorrichtung zum Naßmahlen ein Rotor-Stator-Werkzeug, eine Rührwerksmühle, ein Walzenstuhl oder eine Kolloidmühle ist.
- 5 8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Primärkornsuspension auf eine Temperatur  $T_{\max}$  unterhalb der Löslichkeitsgrenze der Primärkörner in der Suspension erwärmt und nachfolgend auf eine Temperatur  $T_{\min}$  oberhalb des Gefrierpunkts der Suspension abkühlt wird.
- 10 9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei  $T_{\max}$  so gewählt wird, das 10 Gew.-% bis 95 Gew.-% der Primärkörner im Lösungsmittel aufgelöst werden.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 oder 9, wobei  $T_{\min}$  so gewählt wird, das die aufgelösten Primärkörner im wesentlichen wieder kristallisieren.
- 15 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 10, wobei das Abkühlen von  $T_{\max}$  auf  $T_{\min}$  während 1 Minute bis 10 Std. erfolgt.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 11, wobei das Erwärmen auf  $T_{\max}$  und das
- 20 Abkühlen auf  $T_{\min}$  1 bis 20 mal durchgeführt wird.
13. Kristalle von Arzneimittelhilfsstoffen, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12.
- 25 14. Pharmazeutische Formulierung, enthaltend Kristalle von Arzneimittelhilfsstoffen, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12.

1/2

# Mikrokrystallisation von Lactose-Monohydrat aus Ethanol/Wasser X100-Verlauf

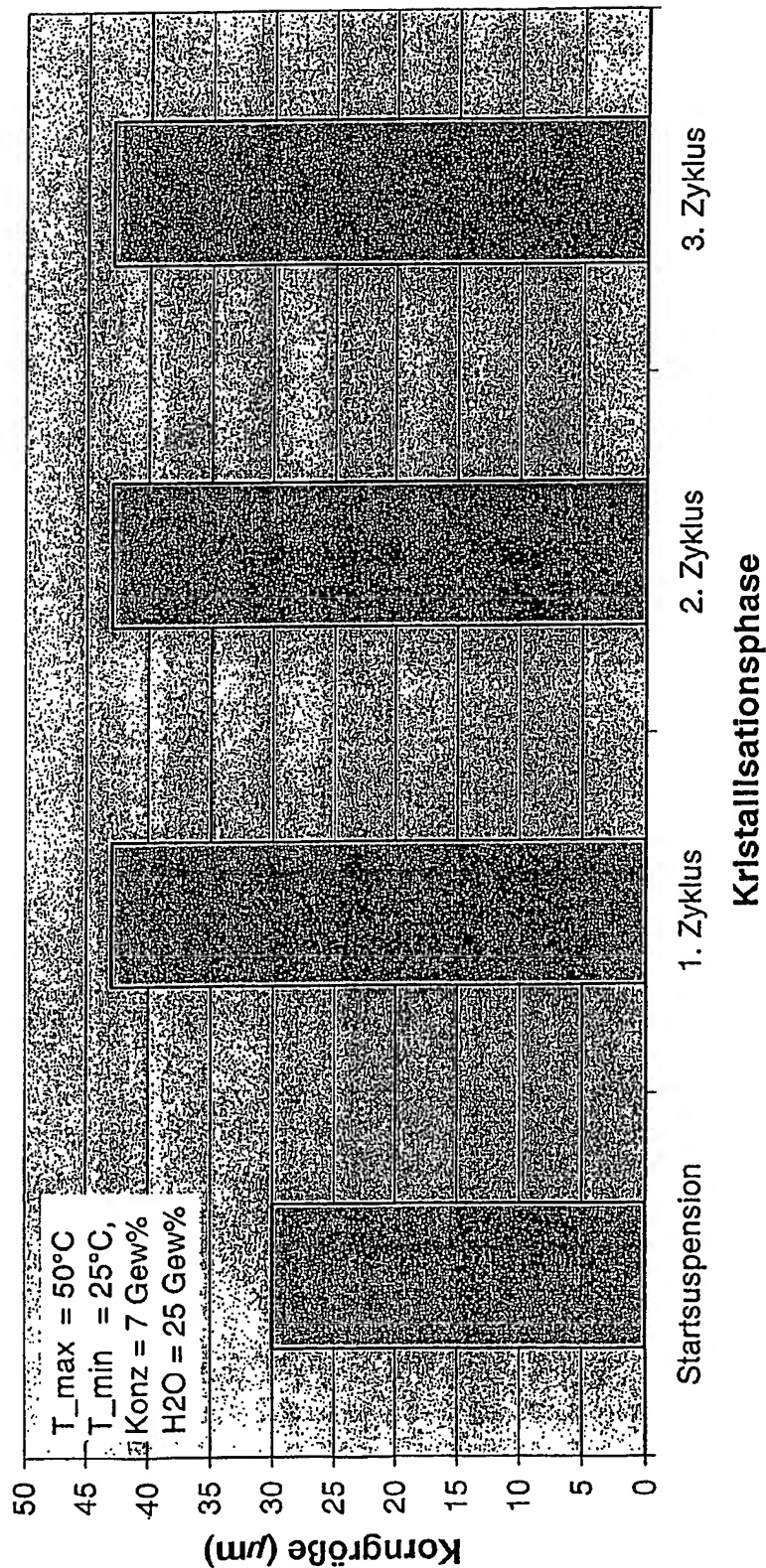


Fig. 1

2/2

Mikrokristallisation Lactose Monhydrat in EtOH/Wasser  
X50-Verlauf

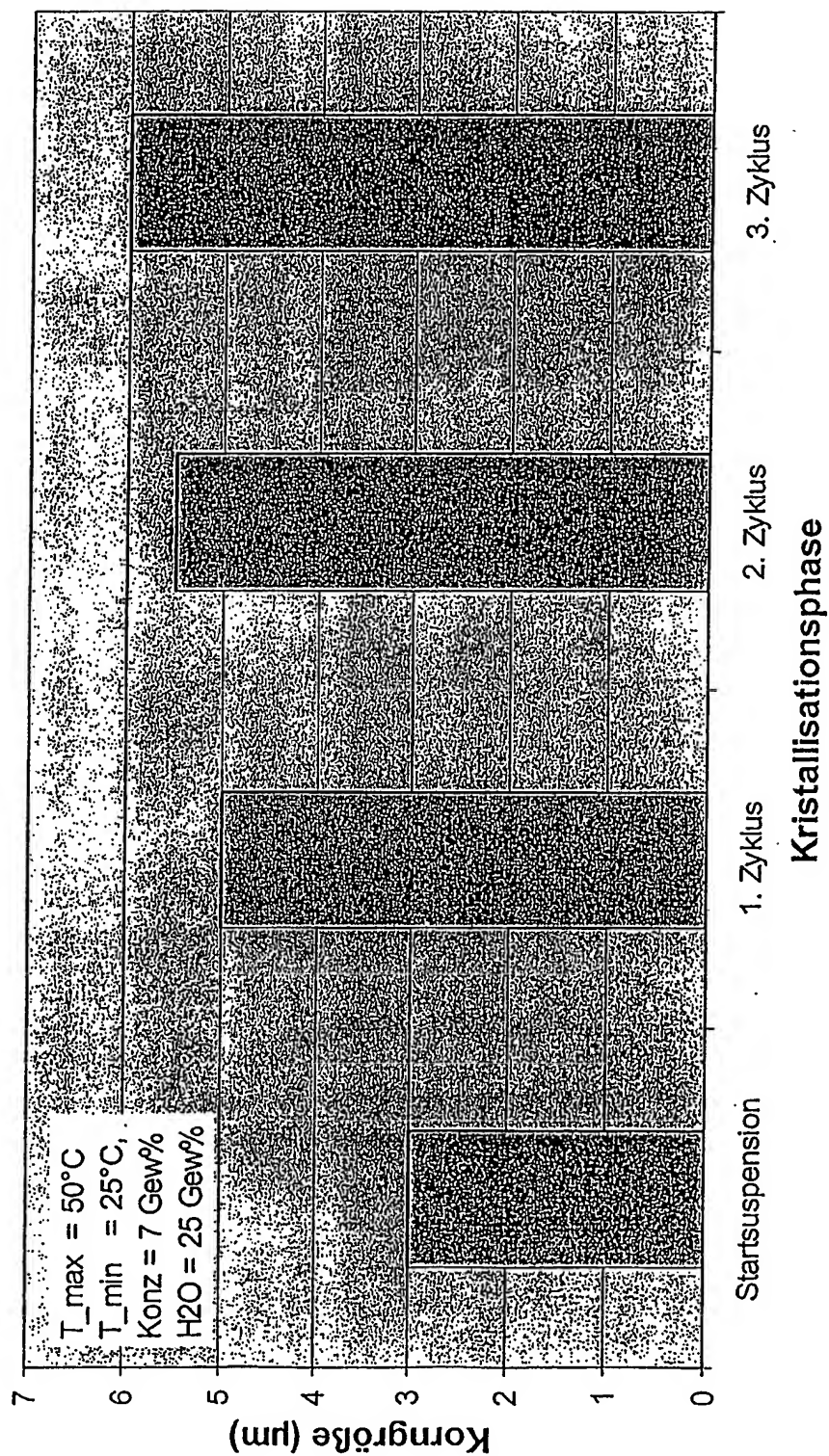


Fig. 2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/04174

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K47/00 A61K47/26 A61K47/38 A61K47/46 B01D9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K B01D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, FSTA

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 199 13 587 A (NORDZUCKER AG) 28 September 2000 (2000-09-28) column 1, line 25-37 ---	1-14
X	EP 0 473 956 A (KRUPP BUCKAU MASCHINENBAU GMBH) 11 March 1992 (1992-03-11) column 1, line 5-35 column 1, line 46-58 column 2, line 12-24 column 2, line 29-45 claims 1-9 ---	1-14
X	EP 1 142 866 A (FUJII CHEMICAL IND LTD) 10 October 2001 (2001-10-10) paragraphs '0020!', '0021!', '0024!', '0028! example 3 claims 1-7 -----	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 September 2003

Date of mailing of the international search report

10/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL- 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schifferer, H

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/EP03/04174**

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
**See supplemental sheet PCT/ISA/210**
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box I.2

By referring to crystals and medicinal drug adjuvants, the current Claims 1, 13, 14 and 2-12 (in part) relate to a disproportionately large number of possible compounds, of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. The search was therefore directed to the terms "adjuvant" and "medicinal drug adjuvant" *per se*, to tablet disintegrants, ointment bases, ion exchangers, polymers for depot preparations, aromatising agents (page 3, line 12 of the description) and the specific examples of lactose, cellulose (page 3, lines 13-14 of the description) and lactose monohydrate (Table 1, Example 1).

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/04174

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19913587	A	28-09-2000	DE 19913587 A1	28-09-2000
			AU 4396200 A	09-10-2000
			WO 0056939 A1	28-09-2000
EP 0473956	A	11-03-1992	DE 4028071 A1	12-03-1992
			EP 0473956 A1	11-03-1992
EP 1142866	A	10-10-2001	AU 1798300 A	31-07-2000
			BR 9917116 A	20-11-2001
			CA 2356166 A1	06-07-2000
			EP 1142866 A1	10-10-2001
			PL 348731 A1	03-06-2002
			US 6582940 B1	24-06-2003
			CN 1332720 T	23-01-2002
			WO 0039076 A1	06-07-2000

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04174

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 7	A61K47/00	A61K47/26 A61K47/38 A61K47/46 B01D9/00
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
IPK 7 A61K B01D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, FSTA		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 199 13 587 A (NORDZUCKER AG) 28. September 2000 (2000-09-28) Spalte 1, Zeile 25-37	1-14
X	EP 0 473 956 A (KRUPP BUCKAU MASCHINENBAU GMBH) 11. März 1992 (1992-03-11) Spalte 1, Zeile 5-35 Spalte 1, Zeile 46-58 Spalte 2, Zeile 12-24 Spalte 2, Zeile 29-45 Ansprüche 1-9	1-14
X	EP 1 142 866 A (FUJI CHEMICAL IND LTD) 10. Oktober 2001 (2001-10-10) Absätze '0020!', '0021!', '0024!', '0028! Beispiel 3 Ansprüche 1-7	1-14
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : 'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist 'E' Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht 'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist 'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist 'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden 'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist '*&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche		Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
3. September 2003		10/10/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HW Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Schifferer, H

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/04174

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. —  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2. ☒ Ansprüche Nr. —  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
  
3. ☐ Ansprüche Nr. —  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
  
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
  
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: —

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

## Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1, 13, 14 , 2-12 (zum Teil) beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann, in dem von Kristallen von Arzneimittelhilfsstoffen gesprochen wird. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf den Begriff "Hilfsstoff, Arzneimittelhilfsstoff" an sich, auf Tablettensprengmittel, Salbengrundlagen, Ionenaustauscher, Polymere für Depotpräparate, Aromatisierungsmittel (Seite 3, Zeile 12 der vorliegenden Beschreibung) sowie die konkreten Beispiele Lactose, Cellulose (Seite 3, Zeilen 13, 14 der vorliegenden Beschreibung) sowie Lactosemonohydrat (Tabelle 1, Beispiel 1 in der vorliegenden Beschreibung) ausgerichtet.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP 03/04174

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19913587 A	28-09-2000	DE 19913587 A1	28-09-2000
		AU 4396200 A	09-10-2000
		WO 0056939 A1	28-09-2000
EP 0473956 A	11-03-1992	DE 4028071 A1	12-03-1992
		EP 0473956 A1	11-03-1992
EP 1142866 A	10-10-2001	AU 1798300 A	31-07-2000
		BR 9917116 A	20-11-2001
		CA 2356166 A1	06-07-2000
		EP 1142866 A1	10-10-2001
		PL 348731 A1	03-06-2002
		US 6582940 B1	24-06-2003
		CN 1332720 T	23-01-2002
		WO 0039076 A1	06-07-2000